

Title	Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin : reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses
Author(s)	井上, 裕子
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58977">https://hdl.handle.net/11094/58977</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 8 】

氏 名	井 上 裕 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 4 8 4 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 6 月 20 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin:reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses (ジェノタイプ2型C型肝炎症例に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の効果に影響を与える因子について：薬剤投与量はrapid virological response およびsustained virological responseに影響しない)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎  (副査) 教 授 金倉 譲 教 授 松浦 善治

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

肝癌は本邦第4位の癌死因であり、その約80％はC型肝炎ウイルス (HCV) 感染によるC型慢性肝疾患を背景としている。こうしたHCV感染による肝発癌は、抗ウイルス療法によるHCV排除によって抑止されることが明らかになっている。抗ウイルス療法の現在の第一選択はPegylated interferon (Peg-IFN) /Ribavirin (RBV) 併用療法である。その治療効果はHCVのgenotypeによって異なり、特にgenotype2型症例では24週投与により約80%の症例でHCV感染が排除できる。一方、本療法においては様々な副作用症状が出現するため、薬剤減量が必要とされる場合も少なくない。難治性のgenotype1型症例に対するPeg-IFN/RBV併用療法では、薬剤投与量の減量により、用量依存的に治療効果が低下することが明らかになっているが、本検討では、genotype2型症例を対象とし、薬剤投与量が本療法の治療効果におよぼす影響について解析を行った。

〔 方 法 〕

大阪大学ならびに関連施設において、2005年12月より2007年7月までにPeg-IFN/RBV併用療法（24週投与）が開始され、治療後24週以上経過を観察することのできたgenotype2型のC型肝炎症例250例を対象とした。治療開始4週までのHCVRNA陰性化をRapid virological response (RVR)、治療終了24週後のHCVRNA陰性をSustained virological response (SVR) と定義した。また薬剤投与量は、実際に投与された総投与量から体重当たりの平均投与量 (Peg-IFN:  $\mu$  g/kg/週、RBV:mg/kg/日) として算出した。解析方法には、2群間比較の単変量解

析にMann-Whitney U test、 $\chi^2$  test、多変量解析にLogistic regression analysis (Stepwise法)、多群間傾向解析にMantel-Haenszel  $\chi^2$  testを用いて検討した。

#### 〔 成 績 〕

治療を開始した250例中213例で治療を完遂し、以下の検討は治療完遂例を対象として行った。全体のSVR率は75% (160/213)であり、HCV RNA陰性化時期との関連では、陰性化時期が遅くなるほど有意にSVR率が低下した ( $p < 0.0001$ )。特にRVR例のSVR率92% (122/133)は、non-RVR例のSVR率48% (38/80)に比し、有意に高率であった ( $p < 0.0001$ )。

SVRに寄与する因子は、単変量解析にて年齢、HCV RNA量、IFN治療歴、血小板数、RVRの有無であり、多変量解析において血小板数 ( $p = 0.040$ )、RVRの有無 ( $p < 0.0001$ )が有意な独立因子として選択された。一方、全治療期間の平均薬剤投与量に関しては、Peg-IFN ( $p = 0.130$ )、RBV ( $P = 0.949$ )ともに有意な因子ではなく、SVR群・non-SVR群における平均Peg-IFN投与量はそれぞれ  $1.32 \mu\text{g/kg/週}$ ・ $1.27 \mu\text{g/kg/週}$ 、平均RBV投与量はそれぞれ  $10.2 \text{mg/kg/日}$ ・ $10.2 \text{mg/kg/日}$ であった。

RVRがSVRにおける強力な予測因子であったため、RVRに寄与する因子についても同様の検討を行った。単変量解析および多変量解析のいずれにおいても年齢 ( $p = 0.002$ )、HCV RNA量 ( $p < 0.0001$ )が有意な独立因子であった。一方、治療開始4週までの平均薬剤投与量に関しては、やはりPeg-IFN ( $p = 0.259$ )、RBV ( $P = 0.637$ )のいずれも有意な因子ではなかった。

次に、治療中にHCV RNAが陰性化した症例を対象とし、平均薬剤投与量をそれぞれ4群に分けて (Peg-IFN:  $< 0.9 \mu\text{g/kg/週}$ 、 $0.9\text{--}1.2 \mu\text{g/kg/週}$ 、 $1.2\text{--}1.5 \mu\text{g/kg/週}$ 、 $\geq 1.5 \mu\text{g/kg/週}$ 、RBV:  $< 8 \text{mg/kg/日}$ 、 $8\text{--}10 \text{mg/kg/日}$ 、 $10\text{--}12 \text{mg/kg/日}$ 、 $\geq 12 \text{mg/kg/日}$ )、HCV RNA陰性化時期ならびにPeg-IFN、RBV投与量別にSVR率を検討した。SVR率はHCV RNA陰性化時期が遅くなるのにつれて低下したが (1-4週: 92%、5-8週: 64%、9-24週: 14%)、薬剤投与量に依存した変動は認められなかった。特にRVR例においては、最も薬剤投与量が少なかったPeg-IFN  $0.9 \mu\text{g/kg/週}$ 未満の投与群 (平均投与量:  $0.77 \mu\text{g/kg/週}$ )で100% (19/19)、RBV  $8 \text{mg/kg/日}$ 未満の投与群 (平均投与量:  $6.9 \text{mg/kg/日}$ )でも94% (17/18)と、いずれも高いSVR率が得られた。

#### 〔 総 括 〕

Genotype2型C型肝炎に対するPeg-IFN/RBV併用療法の治療効果は、HCV RNA陰性化時期と強い関連を認めたが、薬剤投与量との関連はなく、早期陰性化例では治療効果の低下なく薬剤減量できる可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

C型肝炎における肝病変進展はHCV排除によって抑止される。難治性の遺伝子型1型症例に対するPegylated interferon (Peg-IFN)/Ribavirin (RBV) 併用療法では、薬剤投与量の減量が用量依存性に治療効果に影響することが報告されているが、本研究では同療法を施行した250例の遺伝子型2型症例における薬剤投与量と治療効果との関連について検討された。多変量解析の結果、著効には薬剤投与量は両剤とも関与せず、血小板数と治療開始4週迄のウイルス陰性化 (RVR) のみが有意な因子であり、RVR症例では最低薬剤投与量群 (Peg-IFN  $0.50\text{--}0.89 \mu\text{g/kg/週}$ 、RBV  $5.0\text{--}7.9 \text{mg/kg/日}$ ) においてもほぼ全例で著効が得られることが示された。本研究は、C型肝炎遺伝子型2型症例に対するPeg-IFN/RBV併用療法において、治療完遂を目指した薬剤減量が有用である可能性を示唆した臨床上意義ある研究であり、学位に値すると考える。